

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE N° 138

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri-François MONIER

Ne le 2 Février 1907, à COURSAN (Aude)

*Lauréat de la Faculté de Médecine de Montpellier
Ex-Externe des Hôpitaux de Paris*

De l'Action de la Folliculine
sur la Croissance des Enfants
Nés avant Terme

(Travail de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière)
Service du Docteur L. Devraigne

Président : Monsieur COUVELAIRE, professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

De l'ACTION de la FOLLICULINE
sur la
CROISSANCE des ENFANTS NÉS AVANT TERME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553009_0014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri-François MONIER

Né le 2 Février 1907, à COURSAN (Aude)

Lauréat de la Faculté de Médecine de Montpellier

Ex-Externe des Hôpitaux de Paris

De l'Action de la Folliculine
sur la Croissance des Enfants
Nés avant Terme

(Travail de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière)

Service du Docteur L. Devraigne

Président : Monsieur COUVELAIRE, professeur

PARIS

VIGOT FRERES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1933

Doyen BALTHAZARD

I. — Professeurs

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Professeur sans chaire

MM.

ROUVIERE.
 N...
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 MARION.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 { CARNOT.
 { BEZANÇON.
 { ACHARD.
 { Marcel LABRE.
 { LEREBOULLET.
 { NOBECOURT.
 { H. CLAUDE.
 { GOUGEROT.
 { GUILLAIN.
 { LEMIERRE.
 { LENORMANT.
 { CUNEO.
 { GREGOIRE.
 { GOSSET.
 { TERRIEN.
 { LEGUEU.
 { COUVELAIRE.
 { BRINDEAU.
 { JEANNIN.
 { J.-L. FAURE.
 { OMBREDANNE.
 { RATHERY.
 { LEMAITRE.
 { Pierre DUVAL.
 { SERGENT.
 { Léon BERNARD.
 { MATHIEU.
 { HOVELACQUE.
 { MAUCLAIRE.
 { MUION.
 { VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 ALAJOUANINE. Neurologie et Psychi-
 trie.
 AUBERTIN .. Pathologie médicale.
 BENARD Henri Pathologie médicale.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BRULE Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT ... Pathologie chirurgicale.

MM.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT .. Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL ..	Bactériologie.
GATELLIER ..	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER ..	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
JUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri	Hygiène.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.

MM.	
MOREAU	Pathologie médicale
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
ÖBERLING ...	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphilitigraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale.
(Pasteur) .	
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERRER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
METZGER	--
GUÉNIOT	--

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Stomatologie.
LEDoux LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR MONIER

Dont la vie, toute de devoir et de
dévouement restera pour moi le
plus précieux des exemples.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma re-
connaissance et de ma profonde af-
fection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

En le remerciant très vivement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de bien vouloir présider notre thèse, nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DEVRAIGNE
Accoucheur des Hôpitaux

Qui a bien voulu diriger notre
travail et nous aider de ses conseils.
Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. SAUPHAR

Qui voulut bien nous guider de
ses précieux conseils, nous témoi-
gnons notre très vive reconnais-
sance.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

1925-1926. PROFESSEUR P. GILIS (*in memoriam*)
PROFESSEUR VIALLETON (*in memoriam*)
PROFESSEUR JEAN DELMAS.
PROFESSEUR V. RICHE.
PROFESSEUR RIMBAUD.
PROFESSEUR FORGUE.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS :

1927. PROFESSEUR BABONNEIX (*Stage*)

Externat :

1928. DOCTEUR PAUL RAVAUT.
1929. DOCTEUR A. COURCOUX.
1930. PROFESSEUR A. BAUDOUIN.
1931. PROFESSEUR R. PROUST.
1932. DOCTEUR L. DEVRAIGNE.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

De l'ACTION de la FOLLICULINE
sur la
CROISSANCE des ENFANTS NÉS AVANT TERME

Avant-propos

Depuis longtemps, l'endocrinologie sexuelle a suscité, tant en France qu'à l'étranger de nombreux travaux. Mais, ce sont les recherches et les résultats obtenus au cours de ces dernières années qui sont à l'origine du regain d'actualité dont bénéficie — à l'heure actuelle — l'étude des sécrétions internes.

Si, au début, de telles notions pouvaient paraître quelque peu spéculatives, il fut très rapidement manifeste que ces acquisitions étaient susceptibles d'avoir un rôle pratique considérable : nous n'en voulons pour preuve que la part indéniable et si importante occupée aujourd'hui par l'opothérapie dans l'arsenal thérapeutique moderne. Un exemple des plus démonstratifs en est donné par les nombreuses applications, qui, chaque fois, dans le domaine pratique, ont permis d'étayer et de vérifier les données physiologiques récemment précisées.

Bien que sur certains points, nos connaissances soient encore fragmentaires, il est aisé de prévoir les conséquences entraînées par une discrimination exacte des fonctions de chaque organe, de leurs places dans le cycle physiologique, de leurs altérations pathologiques.

Mais il est un groupe de recherches qui actuellement, plus que tout autre, permet d'établir un paral-

lèle particulièrement évocateur entre la découverte d'une hormone et la sanction thérapeutique qui en découle : c'est celui qui a trait à la physio-pathologie de l'ovaire.

Il est maintenant possible dans une certaine mesure, d'atténuer — ou même de corriger — en utilisant l'hormone convenable, des troubles liés à un dysfonctionnement de la sécrétion ovarienne; certes, une telle « thérapeutique hormonale de substitution » doit être étroitement subordonnée à la physiologie de l'organe en cause, et, basée sur la notion et le degré de la déficience qui intervient.

Dans ce travail, nous aurons en vue une application nouvelle de l'une des hormones essentielles de l'ovaire, hormone sécrétée au cours de la phase folliculaire : nous nous attacherons à démontrer quelle peut être son influence sur la croissance et la mortalité des enfants nés avant-terme.

Durant l'année 1932, à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière, sur les conseils de notre Maître, le Docteur DEVRAIGNE, nous nous sommes proposé d'étudier cette indication particulière de la folliculine cristallisée : les résultats que nous apportons sont basés sur l'observation de 80 cas d'enfants prématurés, traités dans le Service pendant une période de 10 jours au minimum et suivis ultérieurement pour la plupart à la Consultation des Nourrissons, jusqu'au 5^e ou 6^e mois.

Nos recherches ont permis de vérifier et de confirmer les travaux des auteurs étrangers — MARTIN et W. SCHILLER en particulier — et d'élargir ainsi les indications de cette opothérapie spéciale.

Avant d'envisager les conditions et les modalités de notre expérimentation, il est indispensable de résumer les travaux relatifs à la découverte et à l'isolement de cette hormone folliculaire, de préciser son rôle physiologique, ses propriétés physiques et chimiques, éléments dont la connaissance est nécessaire pour la mise en œuvre correcte, parce que logique.

Il convient, en particulier, d'envisager sous un angle nouveau l'aspect chimique de la question : cette mise au point — comme nous le verrons ultérieurement — a une portée considérable sur nos conceptions actuelles d'endocrinologie ovarienne.

C'est ce point que nous aurons en vue dans la première partie de notre étude.

Historique

Dès le début du XX^e siècle, les travaux désormais classiques de BOUIN et ANCEL, HEAPE, FROENKEL, mirent en relief le rôle endocrinien de l'ovaire et de son corps jaune.

Mais, ce n'est que plusieurs années plus tard, en 1912, que les premiers résultats satisfaisants furent enregistrés, grâce à des extraits plus actifs et d'effets plus constants, obtenus aux dépens de l'ovaire total ou du corps jaune. Rappelons les publications de ISCOVESCO (1912-1914), ADLER (1912), HERRMANN (1915), ASCHNER (1913), qui, déjà signalent des modifications très accusées chez les femelles en expérience et insistent sur l'hypertrophie mammaire, l'absence de régression utérine chez les femelles entières. En 1913, ZONDEK et FRANKFURTER étudient l'action du suc ovarien sur l'utérus.

La question resta stationnaire jusqu'en 1923.

A cette date, ALLEN et DOIST, à la suite de leurs expériences, éclairèrent d'un jour nouveau ce domaine — à vrai dire assez imprécis — de l'endocrinologie. Pratiquant à des souris et à des rats castrés l'injection de liquide folliculaire, ils observèrent, dans un délai de 48 heures, l'hyperémie, la croissance et l'hypersécrétion du tractus génital.

L'action de cette substance, sur des animaux vivants, contrôlée par la technique des frottis vaginaux, a largement facilité l'étude de l'hormone folliculaire et son dosage; ce test permit par la suite, de mesurer, avec une appréciation suffisante, la richesse en hormone d'une préparation quelconque.

Peu de temps après, SEABORN et CHAMPY, utilisant le liquide folliculeux de jument, expérimentèrent sur des lapines non castrées et déterminèrent également une congestion du tractus génital. L'année suivante — février et mars 1924 — R. COURRIER obtint des résultats concordants :

« L'injection de liquide folliculaire de jument à des femelles de cobaye castrées depuis 8 mois et dont le tractus génital était très atrophié, provoque très rapidement l'hypertrophie utérine et une réaction vaginale intense, caractéristique du rut et de la phase folliculaire. De plus, le liquide folliculaire de femme, injecté à la femelle de cobaye gestante traverse le placenta et détermine le développement de l'appareil génital des fœtus femelle ».

Telle est, schématiquement retracée, l'histoire de la « découverte physiologique » de l'hormone folliculaire : se superposant à elle la « découverte chimique » élargit le champ expérimental et permit des applications pratiques plus facilement réalisables.

En 1927, ASCHEIM et ZONDEK démontrèrent, avec des réactions suffisamment probantes, la présence dans les urines des femmes enceintes d'une substance capable de provoquer l'oestrus des femelle castrées. Admise a priori en se basant sur la similitude complète de toutes les réactions physiologiques, l'identité de cette substance avec celle sécrétée par l'ovaire, devait être complètement vérifiée plus tard. L'abondance de cette nouvelle matière première, sa richesse en principe actif permirent à DOISY et à BUTENANDT — simultanément et isolément — d'obtenir et d'isoler à l'état de pureté la substance des urines.

Telles sont, résumées dans leurs grandes lignes, les données essentielles relatives à la caractérisation physiologique et à l'isolement chimique de la folliculine.

Quelques notions de Physiologie sont maintenant nécessaires pour suivre et comprendre les étapes du

long travail qui a abouti à la découverte de la folliculine :

La couche périphérique de l'ovaire de femme renferme une multitude de minuscules vésicules qui — l'une après l'autre, dans le courant de la vie génitale — se creusent d'une cavité centrale et saillent à la surface de l'organe, constituant le follicule de GRAAF. Ce follicule est rempli d'un liquide aqueux — le liquide folliculaire — dans lequel baigne l'ovule. A un moment bien déterminé, la paroi du follicule se rompt, l'ovule est libéré, expulsé et recueilli par le pavillon de la trompe, commençant ainsi sa descente vers l'utérus.

L'éclatement du follicule a lieu au milieu de la période intermenstruelle. En dehors de sa fonction essentielle d'ovulation, le follicule intervient dans le mécanisme génital par sa sécrétion hormonale : celle-ci agit à distance sur l'utérus dont elle détermine l'hypertrophie. R. COURRIER, bien avant la découverte chimique de cette hormone ovarienne, l'avait dénommée *Folliculine*. Après l'expulsion de l'œuf, le follicule éclaté devient le siège d'un travail physiologique considérable dont l'aboutissement est la formation d'une glande à sécrétion interne : le corps jaune. La lutéine, élaborée par cet organe, a pour effet de modifier profondément la structure de la muqueuse utérine qui à la coupe, prend l'aspect « d'une dentelle extraordinairement riche et ramifiée ». Cet état est des plus favorables à la nidation de l'œuf fécondé et caractérise la phase pré-gravidique.

Si la fécondation a lieu, la production de lutéine s'intensifie. Elle représente sans contredit, le facteur majeur des modifications profondes dont la muqueuse utérine est le siège.

A l'inverse, si la fécondation n'a pas lieu, le corps jaune regresse, la sécrétion interne cesse : l'édifice histologique qu'elle avait contribué à former s'effon-

dre, la muqueuse utérine se détache, la menstruation apparaît, 13 jours après l'éclatement du follicule.

Chez les mammifères autre que l'homme et le singe, la menstruation n'existe pas; elle est, en quelque sorte, remplacée par le phénomène du rut ou oestrus.

Cette notion d'oestrus, que nous retrouverons à chaque page de notre étude, justifie quelques précisions.

Dans un travail récent, MM. L. DEVRAIGNE et G. SAUPHAR, désignent par ce terme « la fin de la première phase du cycle ovarien de la phase folliculaire ».

Tandis que chez la femme l'instinct sexuel est influencé par ce cycle, chez l'animal il n'apparaît qu'à la fin de la phase folliculaire et se caractérise alors par des manifestations extérieures et des modifications du tractus génital, liées à l'action de la folliculine. Etant donné les caractères qui précèdent, il est d'usage courant de rapprocher l'oestrus du rut, bien que ce dernier désigne aussi l'éveil de l'instinct sexuel chez le mâle. L'étude de la phase folliculaire chez le rat et la souris est à l'origine du test de ALLEN et DOISY; aussi, nous croyons utile de reproduire à ce propos la schématisation suivante, empruntée à MM. DEVRAIGNE et G. SAUPHAR.

Description d'un œstrus :

a) *Dicœstrus*.

Utérus :

Lumière étroite, ronde, glandes effilées, épithélium de hauteur moyenne, quel- ques leucocytes.	Muqueuse; leucos, cell. épithéliales.
--	--

b) *Pro-œstrus*.

Utérus augmenté, lumière avec contours en serpen- tin, épithélium haut; pas de leucos.	Cell. épith. à noyau.
---	-----------------------

c) *Œstrus*.

Utérus grand, épithélium très haut, grande formation de glandes, pas de leucocytes.	Grandes cellules épithéliales sans noyau de forme caractéristique.
---	--

d) *Métæstrus*.

Utérus petit, lumière étroite, épithélium bas. Leucos en masse entre les cellules épithéliales.	Leucos, cell. épithéliales. Quelques grandes cell. sans noyau de forme caractéristique.
---	---

D'après Devraigne et Sauphar ; in *R. M. F.*, oct. 1932).

Toutes ces modifications de l'appareil génital femelle, se succédant selon un rythme si régulier, sont indépendantes du système nerveux central : elles sont fonction d'un mécanisme hormonal fort complexe réalisé par le passage dans le sang, de substances chimiques déterminées, apparaissant et disparaissant dans un ordre donné.

Les ovaires sont le siège d'une élaboration considérable d'hormones, mais, eux-mêmes, dépendent d'une sécrétion hormonale émanant du lobe antérieur de l'hypophyse.

Suivant la conception admise par la majorité des auteurs, l'hypophyse sécréterait alternativement :

Le Prolan A, qui produit la maturation folliculaire.

Le Prolan B, qui provoque l'atrésie du follicule et sa transformation en corps jaune.

« Le Prolan A est l'hormone de maturation folliculaire, le Prolan B l'hormone de lutéinisation » (ZONDEK).

Pendant la grossesse, l'organisme de la femme est saturé d'hormones produites pour la plupart par le placenta ; la participation de cet organe à l'élaboration de la folliculine est indéniable : Une très impor-

tante observation de WALDSTEIN, citée par COURRIER, montre bien ce fait : une jeune femme fut castrée au trente-quatrième jour d'une grossesse dont l'évolution ultérieure fut normale ; la présence de folliculine fut constatée indiscutablement dans le sang, l'urine et le placenta.

Les hormones génitales sont en majeure partie éliminées par les urines ; ZONDEK, en établissant ce fait à propos de la folliculine, a ouvert la période féconde des réalisations pratiques.

Les considérations qui précèdent sont à la base des notions fondamentales qui régissent et l'étude et les applications de la folliculine : en particulier, l'observation de la phase folliculaire chez les petits rongeurs a permis à ALLEN et DOISY la découverte d'un test dont l'importance domine toute l'endocrinologie ovarienne.

Le principe de la méthode présentée par ces auteurs en 1923 repose sur l'une des propriétés physiologiques fondamentales de l'hormone folliculaire : un animal castré manque d'organe producteur de folliculine et reste toujours à l'état de dioestrus.

L'injection de liquide folliculaire détermine chez un tel animal les transformations caractéristiques de la phase folliculaire avec les sécrétions vaginales correspondantes, en passant par les quatre phases essentielles.

La réaction est appréciée par l'analyse des éléments tombés dans la lumière vaginale, selon la technique des frottis, définie en 1917 par STOCKARD et PAPANICOLAOU.

TECHNIQUE DU TEST

Des femelles adultes — rats ou souris — âgées de trois mois environ sont castrées puis soumises à un contrôle quotidien, pendant 15 jours : les prélèvements vaginaux doivent montrer les caractères du

dicestrus d'une manière indiscutable, tout cas douteux étant éliminé. Après injection d'une préparation contenant l'hormone folliculaire, on examine plusieurs fois par jour les prélèvements vaginaux ; si les modifications de l'œstrus se rencontrent dans 75 % des animaux injectés, on conclut que la préparation contient l'unité-rat.

Si le pourcentage est égal à 100 %, on diluera de façon à ramener le pourcentage à 75 %.

Inversement, si le taux obtenu est inférieur à 75 %, on peut dire que le liquide injecté ne contient pas l'unité-rat.

Cette brève description n'a que la valeur d'un schéma, dont beaucoup d'éléments sont conventionnels et sujets à de multiples variations selon les opérateurs, comme nous allons le voir par la suite.

Mais les nombreuses modalités de cette technique sont d'un intérêt majeur, car *la technique du test est indissociable de la question du dosage biologique de la folliculine.*

Depuis 1923, de nombreux expérimentateurs se sont attachés à cette étude : nous insisterons en cours de route sur les innombrables difficultés rencontrées, expliquant ainsi que cette question, en apparence si simple, de l'unité physiologique de folliculine, soit restée si longtemps complexe et imprécise et n'ait été résolue que tout récemment :

Le procédé de ALLEN et DOISY présente des avantages indéniables sur les tests antérieurement proposés, qui se basaient — pour apprécier l'activité d'un extrait — sur l'hypertrophie utérine ; il permet un dosage rapide, simple, relativement fidèle et repose sur un effet terminal précis : l'absence totale de leucocytes et la kératinisation épithéliale.

Deux espèces animales sont employées concurremment au titrage physiologique de la folliculine : le rat et la souris, d'où les termes d'Unité-Rat et Unité-Sou-

ris ; il est évident que ces deux animaux, de poids dissemblable, ne réagissent pas d'une façon identique à la même dose de folliculine : cependant, COWARD et BURN ont montré que parfois, les deux unités pouvaient être de valeur égale. Ce fait a été confirmé par MARRIAN (A. GIRARD).

Toutefois, la majorité des auteurs anglais pense que le rapport est de l'ordre de 1 à 10.

Cette constatation n'est toutefois pas admise par tous :

DAMOUR et GUSTAVSON	1/2
KOCHMANN	1/4
LAQUEUR et DE JONGH	1/5
SCHÖELLER, DOHRN, LÖWE	1/10
DODDS et MARRIAN.	1/10

De tels écarts ne peuvent être imputés à des erreurs techniques ; en fait, il est probable qu'il s'agit de variations de sensibilité considérables selon la race et le degré de consanguinité réalisé par l'élevage.

Comme l'a montré A. GIRARD dans une communication au Congrès de *Brit. Medical Asso.* (Londres, juillet 1932), la souche de rats utilisée au NATIONAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH est 5 à 6 fois moins sensible que celle qui sert à DOISY, en Amérique.

La souche anglaise est employée presque exclusivement dans nos laboratoires, en France ; d'où la nécessité d'introduire un coefficient de correction de 5 à 6, lors de toute évaluation en unités DOISY.

Ces variations, liées aux animaux d'expérience, ne sont pas les seuls inconvénients de la méthode :

Cette technique n'est pas applicable à toutes les femelles : la lapine, par exemple, ne présente ni prolifération cellulaire, ni kératinisation, ni desquamation (R. COURRIER).

Des modifications caractéristiques du frottis vaginal ont été signalées chez certains animaux castrés, en l'absence de régénération ovarienne ; un régime

déficient en vitamines A et B provoque la kératinisation chez le rat castré (EVANS et BISHOP) [colpokérotose].

De multiples causes d'erreur — que nous ne pouvons énumérer — relèvent encore de l'âge des animaux, de la durée de leur mise en service, de leur régime alimentaire.

L'ancienneté de la castration intervient aussi dans l'appréciation de la réaction, car la sensibilité de l'animal à la folliculine diminue en fonction de l'atrophie de son tractus génital.

La réponse physiologique est grandement influencée par le fractionnement de la dose, surtout s'il s'agit d'une préparation aqueuse ; MARRIAN et PARKES ont démontré que le pourcentage des réponses positives s'accroît avec le nombre des injections pour une même dose, répartie sur 36 heures. GIRARD voit l'explication de ce fait « dans la rapide élimination de « l'hormone et dans l'existence d'une période de latence séparant le moment des injections de l'apparition des premières modifications histologiques ».

Tandis que certains auteurs utilisent exclusivement des préparations huileuses, d'autres donnent la préférence aux solutions aqueuses.

La confusion est encore accrue du fait des divergences inhérentes au choix du test d'effet positif : si la majorité des chercheurs exige dans les frottis la disparition des leucocytes et la kératinisation épithéliale, d'autres — avec LAQUEUR — tablent uniquement sur la diminution des leucocytes.

Le pourcentage des effets positifs prête également à discussion :

MARRIAN se contente de 50 % pour définir le test d'unité ; COWARD et BURN également.

LAQUEUR et DOISY demandent 75 % de réponses positives pour l'unité.

DEVRAIGNE et SAUPHAR se rallient à cette proposition.

Pour souligner davantage encore la complexité du problème jusqu'à ces derniers mois, il n'est besoin que de confronter les définitions — autrement dit, les techniques — adoptées par les auteurs :

Technique de BUTENANDT. — L'extrait est injecté en solution huileuse ; l'animal réagit après 36 à 60 heures ; 2 prélèvements par jour.

Technique de DOISY. — Solution aqueuse injectée en trois fractions égales à l'intervalle de 4 heures ; l'oestrus apparaît 48 h. après la première injection ; 4 prélèvements sont pratiqués, 48, 52, 56 et 72 heures après le début de l'expérience.

Technique de MARRIAN et PARKES. — La dose est répartie en 4 fractions égales injectées à 12 heures d'intervalle. Premier prélèvement 48 h. après la première injection. Les autres prélèvements sont pratiqués toutes les 8 h.

Le 30 juillet 1932, se réunissait à Londres, sous le patronage de la S. D. N., une Conférence internationale en vue de la standardisation des hormones sexuelles. Cette conférence, présidée par Sir Henry DALE, groupait les principaux spécialistes de la question.

Le principe de la méthode de standardisation est le suivant :

« Comparer l'activité de la substance soumise à l'examen à celle d'une préparation convenable choisie comme étalon, en ne prenant en considération que les doses de chacune de ces deux substances susceptibles de produire — à l'égard d'un test bien déterminé — des actions de grandeur égale. »

Les travaux antérieurs tablent sur les notions d'unité-rat et unité-souris : il nous a semblé préférable de nous rallier — dès à présent — à la nouvelle notation ; c'est ce que nous avons fait à propos de nos observations et des courbes reproduites plus loin, tout

en citant parallèlement les équivalences en U-R et U-S.

Au seul point de vue pratique, les décisions de la Conférence de LONDRES ne manqueront pas d'entraîner des conséquences importantes, en permettant un contrôle scientifique des préparations commerciales ; à l'heure actuelle, la plus grande fantaisie règne dans ce domaine, favorisée par l'élasticité des méthodes d'évaluation.

Nos connaissances chimiques concernant l'hormone folliculaire sont d'acquisition relativement récente et découlent des recherches physiologiques que nous avons brièvement résumées.

Toutes les tentatives pour isoler l'hormone à partir de l'ovaire restèrent infructueuses, cet organe est si pauvre qu'il faudrait 50 tonnes d'ovaires frais pour aboutir à 1 gr. de folliculine.

Le placenta s'étant montré notablement plus riche a été ensuite utilisé ; il a permis à BUTENANDT de préparer des extraits de haute concentration, mais il fut impossible d'atteindre par son emploi, la substance pure cristallisée.

ZONDEK et ASCHEIM en montrant la présence de folliculine en quantité considérable dans l'urine des femmes enceintes au terme de leur grossesse, ont ouvert la voie à l'étude chimique vraiment féconde qui devait aboutir à l'isolement de l'hormone cristallisée (DOISY et BUTENANDT, 1929).

**Comment peut-on concevoir a priori
l'action favorable
de la folliculine sur les prématurés ?**

Dans les derniers mois de la grossesse, l'organisme de la femme contient une quantité considérable de cette hormone ; le fœtus, étroitement solidaire de par son cordon des phénomènes maternels, est soumis lui aussi et dans des conditions identiques à l'action de cette substance ; il est probable que l'hormone — à l'élaboration de laquelle concourt le placenta — a une influence capitale sur son développement intra-utérin et que les variations de son taux dans les veines ombilicales constituent un facteur essentiel de sa croissance.

Lorsque, à la suite d'une circonstance quelconque, l'accouchement a lieu avant terme, le nouveau-né est prématurément privé de l'influence favorable de l'hormone folliculaire : partant, son développement ultérieur se trouve singulièrement compromis de ce seul fait. Ainsi se trouve justifiée l'institution d'une « thérapeutique hormonale de substitution » (DEVRAIGNE et SAUPHAR), dont les heureux résultats — signalés d'abord par MARTIN et SCHILLER — ont été confirmés au cours de nos observations.

Etude clinique

Avant d'aborder l'étude de l'action de la folliculine chez les prématurés, c'est-à-dire, la technique de son application et les résultats obtenus, il convient de rappeler rapidement les travaux antérieurs ayant trait à cette question : ceux-ci, à vrai dire, sont peu nombreux et en tout cas de parution récente.

Un certain nombre de faits sont à l'origine des premiers essais : Grâce aux méthodes actuelles de dosage de la folliculine, il fut d'abord possible de constater d'une manière très précise, la présence de cette hormone dans l'organisme de la femme.

Des multiples recherches pratiquées dans ce sens, résulte la notion suivante : *la quantité de folliculine augmente considérablement au cours de la grossesse et va croissant jusqu'au terme de la gestation.* En effet, à côté de l'ovaire, source permanente de liquide folliculaire, il convient de faire une place importante au placenta dans l'élaboration de l'hormone (nous en avons déjà vu la preuve).

La surcharge folliculaire — à son maximum à la fin de la grossesse — intéresse non seulement la mère mais aussi le fœtus.

BRULH et MARTIN ont en effet constaté que l'urine des nouveau-nés contient une quantité importante d'hormone jusqu'au quatrième jour.

LAQUEUR parvint même à la déceler — par des réactions suffisamment probantes — pendant tout le premier mois de la vie.

Mais c'est à MARTIN que revient le mérite d'avoir

vu, dans la séparation prématurée de la source d'hormone et du fœtus, un facteur particulier qui intervient défavorablement dans la croissance des enfants nés avant terme. Il fut le premier à tenter par des essais réguliers, de pallier à l'insuffisance folliculaire par l'apport artificiel d'hormone.

A sa suite, MUGEL puis REICHE s'attachèrent à des recherches analogues : un an plus tard, W. SCHILLER publia des résultats concluants. Les conditions d'expérimentation étant un peu particulières chez chacun de ces différents auteurs, nous aurons à considérer chaque essai isolément, avant d'en confronter les résultats avec les nôtres.

MARTIN utilise une solution huileuse d'un extrait d'ovaire et de placenta, obtenue, par la méthode de BIELD, par électro-dialyse ; cette solution est titrée en unités-souris au moyen de la réaction vagino-œstrale.

La préparation contient par cc. de 100 à 200 U-S, mais renferme peut-être d'autres hormones et d'autres matières actives telles que la vitamine A par exemple.

Pour l'administration, MARTIN se base sur le fait suivant :

L'urine de nouveau-né contient une quantité d'hormone qui, exprimée en unité-souris, correspond à un dixième du poids total en grammes.

Il donne par voie buccale et par jour, une quantité telle que 1 U-S corresponde à 10 grammes de poids corporel.

Soit pour un nouveau-né de 2.000 gr. 200 U-S.

Les résultats obtenus par MARTIN sont extrêmement intéressants :

Des 16 enfants dont MARTIN a publié les courbes, 5 avaient à la naissance un poids inférieur à 1.500 gr.

Le seul cas de décès est celui d'un nouveau-né de 1.350 gr.

Cette statistique, dont le pourcentage est des plus

séduisants, porte cependant sur trop peu de cas pour prendre toute sa valeur ; il semble en effet qu'une telle proportion ne réponde pas à la réalité des faits et qu'elle ait bénéficié de circonstances — ou de coïncidences particulièrement heureuses.

D'ailleurs, les constatations établies par d'autres auteurs dans des conditions expérimentales en tous points identiques, militent en faveur de cette restriction.

Les essais de MUGEL portent sur un groupe de 42 enfants : 2 seulement ont, à la naissance, un poids inférieur à 2.000 gr., 2 autres atteignent 2.000; tous les autres sont supérieurs à 2.000 gr.

MUGEL enregistre seulement 3 décès, soit environ 7 % de cas défavorables; par ailleurs, cet auteur insiste sur l'ascension de la courbe de poids, plus rapide chez les enfants soumis à l'hormone que chez les enfants de contrôle, non traités.

REICHE observe lui aussi une diminution notable de la mortalité à la suite d'un traitement analogue, sur un groupe d'enfants pesant moins de 1.500 gr.

PETRI a traité — selon la méthode de MARTIN — 17 enfants nés avant terme; 3 sont morts dans les deux premiers jours de la vie; 10 enfants de ce groupe pesaient entre 1.500 et 2.000 gr.; les 7 autres, 2.000 et 2.400 gr.

L'observation n'a pu être poursuivie que durant 9 jours.

Le pourcentage des cas favorables est de l'ordre de 83 %.

De tels résultats — avec une proportion de cas heureux considérable — représentent une action indiscutable de l'hormone folliculaire sur la croissance des prématurés. Peut-être conviendrait-il d'atténuer en partie cette impression, car la préparation utilisée par MUGEL, MARTIN et leurs élèves, ne renferme pas uniquement la folliculine, mais probablement aussi une

hormone du lobe antérieur de l'hypophyse (PROLAN, de ZONDEK) (1).

SCHILLER reprit, en 1930-1931, la question, en apportant quelques modifications à la méthode de MARTIN.

Il utilise une solution ne contenant que l'hormone folliculaire, à l'état pur, sans addition, ni mélange, préparée selon les indications de ZONDEK. En raison des difficultés soulevées par l'administration par voie buccale, — une régurgitation ou un vomissement pouvant troubler la précision du dosage —, cet auteur préconise l'injection sous-cutanée d'une solution aqueuse de folliculine. Naturellement, les quantités nécessaires sont bien moins importantes que celles exigées par la voie buccale ; le coefficient désignant la proportion de ces quantités qui, administrées par voie sous-cutanée ou bien par voie buccale, produisent le même effet, a été déterminé diversement par les auteurs :

DERH indique : $1 + = 2,5$. ZONDEK : $1 = 5$. LÆWE : $1 = 10$.

ALLAN, DICKENS, DODDS : $1 = 25$.

LAQUEUR : $1 + = 100$.

Plus récemment, SCHÆLLER, DOHRN, et HOLHWEG donnent comme coefficient : $1 = 5$, mais insistent sur le fait que cette proportion favorable n'est valable que lorsque, simultanément avec l'hormone, sont injectées des substances favorisant sa résorption.

D'autre part, le coefficient est variable selon que la

(1) Les prolans existent en grande quantité dans les urines des femmes enceintes, mais leurs essais doivent se limiter aux animaux ; en effet, leur maniement est difficile et dangereux, car leurs actions sont *définitives* : maturation préc. du follicule par le pr. A, atrésie et lutéinisation par le pr. B. Or, un follicule muri et lutéinisé est mort définitivement. On doit donc leur opposer l'action de la folliculine, *action passagère, transitoire, régressive, dès que l'administration de l'hormone est interrompue*.

dose déterminée est administrée en une seule fois, ou à l'inverse, fractionnée.

Schiller commença ses essais avec 4 Unités pro-die ; par la suite, la progression fut tentée, à 8, 10, 20 et 40 unités. La dose adoptée fut maintenue, sans tenir compte du poids initial de l'enfant, de l'augmentation de poids qui en résulte. De cette façon, l'enfant plus léger — et, sans doute, moins résistant — bénéficie d'une quantité d'hormone plus élevée.

RÉSULTATS

Au total, sur 68 cas, SCHILLER accuse 35 décès : la mortalité est donc très proche de 51 %.

Ce total paraît défavorable, surtout comparative-ment avec les précédents ; toutefois, cette statistique est plus voisine de la réalité : elle porte en effet sur un groupe d'enfants envisagé globalement, sans sélection aucune ; enfin, les autopsies ont permis de reconnaître un certain nombre de causes d'erreur : hémorragies méningées, micro-traumatismes de l'encéphale, etc. Déduction faite de tels cas, la mortalité se trouve réduite à 31 %.

En concluant, SCHILLER insiste sur la nécessité de se baser sur la constatation de faits fréquemment observés et de ne tenir compte que de résultats constants.

Technique

Au cours de nos essais sur l'action de la folliculine sur la croissance des enfants nés avant terme, nous avons utilisé exclusivement une solution hydro-alcoolique de folliculine cristallisée renfermant 70 milligrammes d'hormone par litre et présentée commercialement en flacons de 10 cc. (350 gouttes).

Chaque goutte correspond à deux millièmes de milligramme — ou 2 gramma (convention internationale), soit 10 unités-Rat, définies comme il a été dit plus haut (technique de Doisy, rats ramenés à 100 grammes).

Cette préparation de folliculine est absolument identique à celle qui a été choisie à Londres pour l'étalonnage.

L'hormone, d'origine équine, est identique à la folliculine humaine cristallisée ; son titrage en poids, sa pureté chimique intégrale, sa richesse en principe actif en autorisent l'emploi scientifique et permettent des essais comparatifs de valeur indéniable.

ADMINISTRATION. — Le mode d'administration par la voie buccale nous a paru recueillir des avantages suffisants pour justifier son choix : en effet, c'est là une méthode facilement applicable, toujours acceptée par la mère qui pourrait s'effrayer et refuser pour son enfant un traitement par injections.

De plus, ce procédé permet de respecter un des principes essentiels du traitement par la folliculine, le fractionnement de la dose journalière, sur lequel nous aurons à insister.

La voie digestive enfin paraît, du moins chez le très jeune enfant, être douée d'une efficacité considérable, peut-être égale à la voie sous-cutanée.

Cette technique, également adoptée par MARTIN et ses collaborateurs, a été critiquée par SCHILLER. Cet auteur lui reproche d'être imprécise, car le dosage est susceptible d'être troublé parfois par une régurgitation ou un vomissement. Il est cependant facile de remédier à cet inconvénient : le fractionnement des doses diminue considérablement les causes d'erreur relevant d'un vomissement ; par ailleurs, l'administration de l'hormone, quelques minutes avant la tétée, annihile l'effet de la régurgitation.

Enfin, la voie buccale permet l'emploi d'une quantité quelconque d'hormone : l'espacement des prises, dans le courant de la journée, pouvant être modifié, dans un sens ou dans l'autre, selon le cas en cause.

POSOLOGIE. — La posologie de l'hormone folliculaire, pour améliorer la croissance des enfants nés avant-terme, paraît être soumise à certaines règles, qui réalisent ses conditions maxima d'efficacité.

DOSE INITIALE. — La dose initiale ne semble pas devoir être strictement régie par le poids de l'enfant à la naissance. Quel que soit ce poids, dès le premier jour, nous donnons à l'enfant 8 gouttes de la solution de folliculine, soit 80 U-R (16 millièmes de milligr.). Cette dose est administrée en 8 prises — de 1 goutte chacune — espacées de deux heures en deux heures.

Ce taux d'essai est, en général, maintenu le deuxième jour.

CONDUITE DU TRAITEMENT. — Elle est strictement liée à l'observation quotidienne de la courbe de poids. Dans la grande majorité des cas, 80 unités-rat sont suffisantes.

Dès le deuxième jour, on peut noter les modifications entraînées par l'hormone folliculaire : la chute de poids, dans les 48 premières heures, est considérablement amortie, fait très important chez des enfants déjà en état d'infériorité à leur naissance.

Après le cap du deuxième jour, deux éventualités peuvent se produire :

a) *La courbe de poids se redresse* : La dose primitive d'hormone peut, sans inconvénient aucun, être maintenue (80 unités-rat). Ces 80 unités sont réparties dans la journée, à raison de 1 goutte (10 U-R) dans un peu d'eau, un quart d'heure avant la tétée.

L'intensité de l'action est ainsi considérablement renforcée et l'hormone se montre beaucoup plus active qu'ingérée en une prise unique.

Dans les cas favorables, l'enfant augmente de poids régulièrement ; la dose est continuée jusqu'à ce que la courbe atteigne le poids de la naissance.

La croissance se poursuit, par la suite, normalement ; la plus grande partie des enfants traités à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière ont pu être suivis à la Consultation des Nourrissons ; passé le cap du quinzième jour, le pronostic de ces enfants prématurés se montre identique à celui des autres, nés à terme.

b) *La courbe de poids, malgré le traitement, s'affaisse ou reste stationnaire* : Il faut naturellement rechercher avec soin la cause responsable par un examen méthodique de l'enfant : alimentation défectueuse, troubles gastro-intestinaux, etc...

En l'absence de toute cause appréciable, il convient de modifier le traitement.

La dose de 80 unités-rat n'a qu'une valeur relative ; elle doit être augmentée dès que le résultat ne se traduit pas par un accroissement du poids.

Comme on le verra au cours des observations qui

vont suivre, des quantités importantes d'hormone sont souvent nécessaires pour être efficaces.

L'hormone doit être donnée sans interruption jusqu'à concurrence d'un poids normal : l'arrêt, même pendant un court laps de temps, est susceptible d'arrêter l'ascension de la courbe de poids et de déterminer alors soit une chute, soit un plateau.

La « dose moyenne » de 80 U₇-R répond à 16 millièmes de milligramme et n'est nullement élevée.

Une femme enceinte élimine par les urines seulement 1 mmgr. d'hormone par jour dans les dernières semaines de la gestation ; ce chiffre répond à une production au moins égale et sans doute même supérieure (en raison de l'importance de l'élimination fécale).

L'enfant pèse environ le 1/30^e du poids de la mère ; autrement dit, il est soumis à l'action journalière d'une quantité de folliculine qui correspond pour le moins à 1/30^e de mmgr., soit 30 à 35 millièmes de milligramme.

Ce raisonnement très simple permet de voir que la folliculine, sous cette posologie, est d'un maniement aisé et que les doses usuelles ne sont nullement exagérées ou dangereuses.

Les diverses modalités de la technique précédente se retrouvent au cours des observations qui suivent.

L'étude détaillée de quelques-unes d'entre elles nous permettra d'en dégager les éléments essentiels.

Observations

OBS 35 *bis*. — Garçon : 1.875 grammes. Ant. héréd. normaux.

Traité dès le premier jour par 80 U R (soit 16 gamma) de folliculine.

Faible chute de poids au cours des 48 premières heures.

Evolution normale jusqu'au cinquième jour. Poids : 1.910 grammes.

Le sixième jour : interruption involontaire du traitement : chute à 1.845 grammes.

Le septième jour : 1.830 grammes.

Le traitement est repris le huitième jour.

Neuvième jour : 1.900 grammes.

Treizième jour : 1.930 grammes.

Vingt et unième jour : 1.975 grammes.

OBS. 4 (d'après W. SCHILLER). — Garçon : 1.800 grammes ; 0 m. 43.

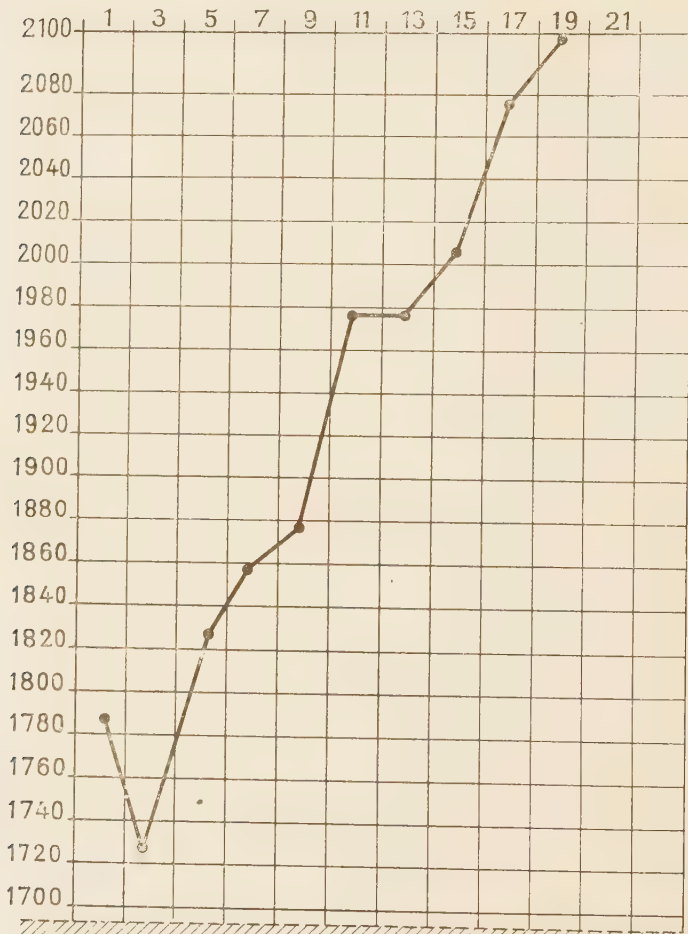
Reçoit 20 unités par jour pendant 17 jours (voie sous-cutanée).

Le premier jour, faible chute de poids (60 gr.).

L'ascension de la courbe de poids commence dès le troisième jour et se poursuit ensuite régulièrement.

Au dix-septième jour, l'enfant pèse 2.100 grammes : la dose quotidienne de folliculine est alors abaissée à 10 unités.

Croissance ultérieure normale.



Folliculine: 20 Unités par jour (*par voie sous-cutanée*).
Garçon: 1600 grammes; 0^m43 cm.

Fig. 1. — Obs. 4

OBS. 41. — Dela...

Accouchement gemellaire au terme de 8 mois environ.

Ant. : père, 35 ans, bien portant; mère, II geste, bien portante.

Première jumelle : poids à la naissance : 2.230 grammes.

Deuxième jumelle : poids à la naissance : 1.885 grammes.

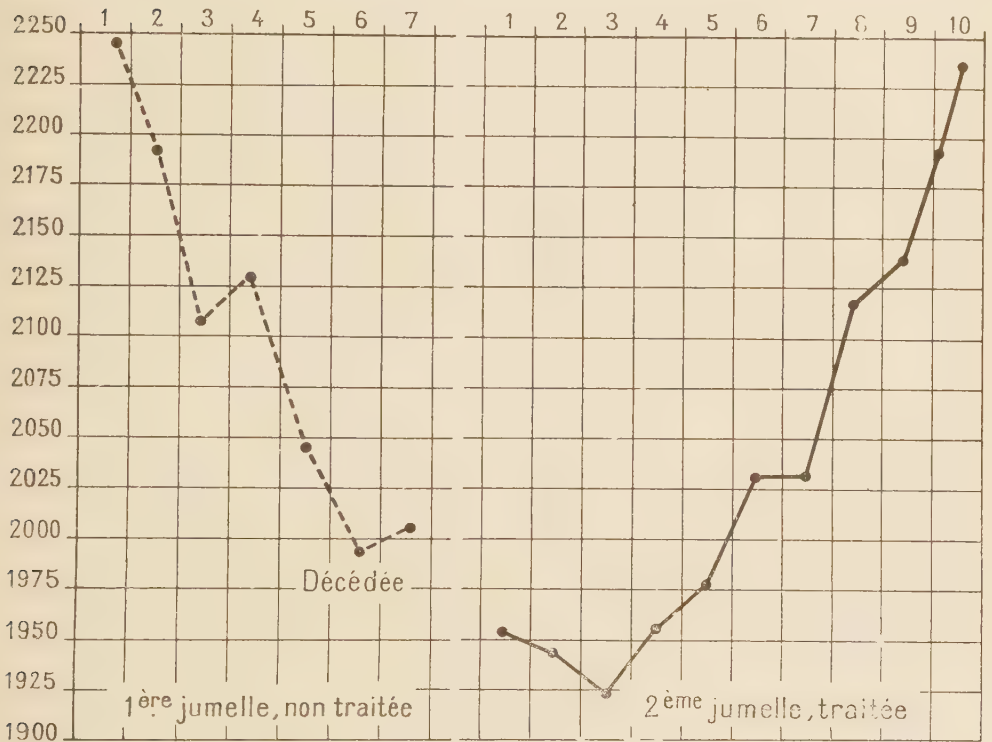


Fig. 2. — Obs. 41

Cette dernière seule a été traitée et a survécu : après une chute de poids très minime au cours des 48 premières heures, la courbe s'est redressée et l'ascension au cours de la première semaine a été rapide et régulière.

Le dixième jour : 2.225 grammes.

Croissance ultérieure sans incidents.

OBS. GII. — D...

Accouchement gemellaire au terme de 8 mois environ.

D. A. pour non-décollement du placenta.

Première jumelle : 2.300 grammes; deuxième jumelle : 1.600 grammes ; toutes deux soumises au traitement dès le premier jour.

Foll. : 8 gouttes (80 U-R)	6 gouttes (60 U-R)
Deuxième jour. 2.100	1.600
Troisième jour 2.000-2.050	1.400
Quatrième jour 2.050 (100 U-R)	1.350 (80 U-R)
Cinquième jour 2.075	1.375
Premier jour 2.300	1.400
Sixième jour 2.120	1.450
Septième jour 2.150	1.475
Huitième jour 2.200	1.500 (100 U-R)
Neuvième jour 2.250	1.550
Dixième jour 2.300	1.600
Onzième jour 2.350	1.700

Observations. — Première jumelle : croissance normale. Le quatrième jour, chute de 250 grammes sur le poids à la naissance.

100 U-R sont nécessaires pour déclencher une ascension ultérieure régulière.

Deuxième jumelle : successivement, 60 U-R, 80, 100 U-R.

Croissance normale.

OBS. G-I. — B... Le 19-8-32.

Accouchement gemellaire bi-vitellin bi-amniotique.

Ant. héréd. : père, bien portant, 33 ans; mère, I geste, bien portante, BW négatif.

Premier garçon: 2.720 gr.	Deuxième garçon: 2.280 gr.
non traité :	Folliculine :
Premier jour »	
Deuxième jour . . . 2.650	2.080
Troisième jour ... 2.700	7 gouttes par jour.
	2.080
Quatrième jour ... 2.675	2.080 gr. La dose quoti-
	dienne de folliculine est
	augmentée de 40 U-R.
	2.130 gr.
Cinquième jour ... 2.675	2.130 gr.
Sixième jour 2.300	10 U-Rat.; au total, 12+
(décédé)	1 U-R = 120 U-R par jour.
Septième jour . . . »	2.180 gr.
Huitième jour ... »	2.190 gr.
	Progression croissante
	de la courbe de poids:
	2.190
	2.200
	2.230
	2.250
	2.300
	2.350
	2.400

Observations. — Seul, l'enfant le moins lourd a été traité et a survécu.

Après une chute de poids importante (200 gr.), le premier jour, la courbe a eu un tracé ascendant ; elle a cependant marqué deux plateaux (à 2.080 et 2.130). Une augmentation de la dose de folliculine a été chaque fois nécessaire pour activer la croissance.

OBS. 14. — Cour..., fille, née le 10-8-32.

Accouchement prématuré au terme de sept mois et demi environ.

D. R.: 10-18 janvier environ.

Ant.: père, bien portant; mère, I geste, bien portante;

gestation suivie à la consultation de Lariboisière. BW négatif.

Poids à la naissance : 1.600 gr. Placenta: 400 gr.

Remarques. — Le traitement folliculinique a été, dans ce cas, institué très précocement :

Le deuxième jour, la chute de la courbe de poids a été insignifiante (une vingtaine de grammes) et s'est stabilisée à 1.575 jusqu'au cinquième jour ; une augmentation de la dose quotidienne de folliculine — de 80 à 120 U-R — soit 8 gamma — a été nécessaire pour atteindre le poids initial.

Le douzième jour. 1.987 grammes

Le vingt et unième jour 2.900 grammes

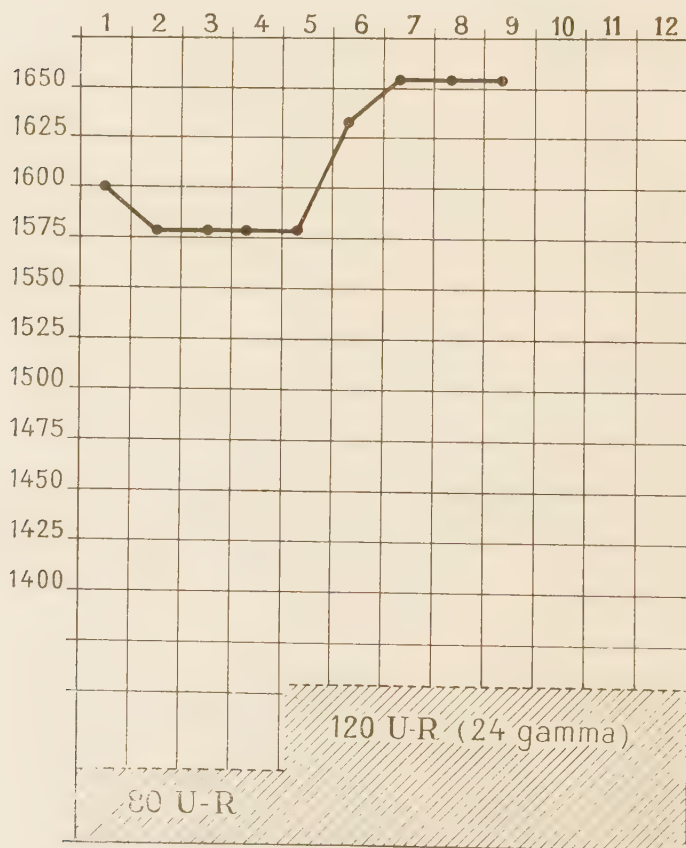


Fig. 3. — Obs. 14

OBS. 11. — N...

Accouchement prématuré au terme de 7 mois environ : le 29 juin 1932.

Ant. héréd. : Procr. 25 ans, bien portant ; I-geste, bien portante, gestation suivie à Lariboisière. BW négatif.

Allaitement maternel.

Poids à la naissance : 2.300 gr.

Placenta : 450 gr.

Premier jour : 8 gouttes de folliculine (80 U-R).

Deuxième jour : 2.200 gr.

Troisième jour : 2.110 gr., la dose journalière de folliculine est augmentée de 20 U-R (100 U-R).

Quatrième jour : augmentation de 10 grammes.

Cinquième jour : augmentation de 10 grammes.

Sixième jour : augmentation de 20 grammes.

Au dixième jour, l'enfant atteint le poids de la naissance.

Observations. — La dose de folliculine initiale — 80 U-R — n'a pas empêché une chute de poids relativement considérable le premier et le deuxième jour ; 20 U-R supplémentaires ont été nécessaires pour déterminer une croissance ultérieure régulière.

OBS 53. — A..., garçon.

Ant. : procréateur, 40 ans, bien portant ; mère, R. A. A., à 12 ans.

III geste : 2 grossesses antérieures normales ; enfants vivants.

BW négatif.

Poids de l'enfant à la naissance : 2.200 grammes.

(Prématuré de 8 mois environ).

Remarques. — Dans ce cas particulier, l'institution du traitement folliculinique n'a pu avoir lieu que le soir du deuxième jour ; noter la chute de poids initiale (près de 200 grammes dans 24 heures), fait très rare chez les enfants traités ; la dose de 80 U-R — 16 gamma — a eu une heureuse influence sur l'évolution ultérieure, puisque le poids de la naissance a été dépassé le huitième jour.

OBS. 3. — D... R. 980. D. Garçon. Le 11 juin 1932,
Accouchement prématuré au terme de 8 mois environ,
Ant. héréd.: néant.

Père bien portant.

I geste ; bien portante. BW négatif.

Poids à la naissance : 2.160 gr.

Placenta : 500 gr.

Premier jour : l'enfant reçoit 7 gouttes de la solution
hydro-alcoolique de folliculine. 1 goutte toutes les deux
heures, dans un peu d'eau.

Deuxième jour : 7 gouttes de folliculine.

Poids : 2.075 gr.

Troisième jour : 7 tétées de 20 gr.

Poids : 2.000 gr.

Avant chacune des tétées, 1 goutte de folliculine.

Quatrième jour : poids: 2.000 gr.

La dose de folliculine est augmentée de 10 unités-rat
(1 goutte).

L'enfant reçoit donc un total de 80 unités-rat.

Cinquième jour: augmentation de 30 gr.

Sixième jour : augmentation de 30 gr.

Septième jour : poids: 2.080 gr.

Huitième jour : 2.125 gr.

Neuvième jour: 2.130 gr.

Dixième jour : 2.150 gr. (sorti au dixième jour).

Revu en juillet à la Consultation des Nourrissons.

Croissance normale.

Observations. — Dans ce cas particulier, la chute ini-
tiale de la courbe de poids, au cours des 48 premières
heures, semble avoir été amortie.

OBS. 34. — P...

Accouchement prématuré au terme de 7 mois et demi
environ, le 15-10-32.

Ant. héréd.: procréateur, 33 ans, bien portant ; mère,
VII geste, V acc. normaux, à terme, 1 F. C. 3 mois. Ges-

tation suivie à la Consultation prénatale (Lariboisière).
BW négatif.

Poids à la naissance : 1.730 grammes.

Placenta : 320 grammes.

Premier jour : 1.730 gr.

8 gouttes de folliculine.

Deuxième jour : 1.606 gr.

Même dose.

Troisième jour : 1.650 gr.

8 tétées de 20 grammes.

8 gouttes de folliculine, par prises fractionnées (1 goutte avant chaque tétée).

Quatrième jour : 1.650 gr.

Cinquième jour : 1.650 gr.

Sixième jour : 1.680 gr.

Septième jour : 1.700 gr.

Huitième jour : 1.740 gr.

L'enfant a atteint son poids de naissance.

Sorti au douzième jour.

Novembre 1932 : revu à la consultation des nourrissons. Croissance régulière.

Observations. — Ascension rapide et régulière de la courbe de poids dès le troisième jour. Croissance ultérieure normale, malgré le poids très nettement déficient présenté à la naissance.

OBS. 21. — Bo...

Accouchement prématuré au terme de 7 mois environ.

Ant. père, N 1. Mère, II geste: 1 acc. normal: 1 enfant vivant.

Allaitement maternel.

Poids à la naissance : 1660 grammes.

Le premier jour : 80 U-R; augmentation de 20 gr.

Le cinquième jour : 1.550 gr.

Une dose de 120 U-R a été nécessaire pour déterminer une augmentation du poids.

Au treizième jour : 1.725 gr.

OBS. 35. — B..., fille.

Accouchement prématuré au terme de 7 mois et demi environ, le 30-10-32.

Ant. héréd.: père bien portant. Mère, I geste, bien portante, gestation suivie à Lariboisière. BW négatif.

Poids à la naissance : 1.950 grammes.

Placenta : 400 grammes.

Premier jour : 1.950 gr.

8 gouttes de folliculine par voie buccale (soit 80 unités-Rat).

Deuxième jour : 1.910 gr.

Même dose de folliculine.

Troisième jour : 1.850 gr.

Quatrième jour : 1.875 gr.

Cinquième jour : 1.885 gr.

Sixième jour : 1.925 gr. L'administration de folliculine est involontairement interrompue.

Septième jour : 1.925 gr.

Huitième jour : 1.880 grammes.

Chute de poids de 45 grammes; pas de vomissements ni de diarrhée.

Neuvième jour : 1.810 gr.

La folliculine est reprise à raison de 100 unités-R. par jour.

Dixième jour : 1.890 gr.

Onzième jour : 1.945 gr.

Douzième jour : 1.950 gr. = poids à la naissance.

Consultation des Nourrissons : Croissance normale.

Observations. — L'arrêt dans l'ingestion de la dose quotidienne de folliculine, au sixième jour, a coïncidé avec une chute de la courbe de poids. La reprise a déterminé dès le lendemain une ascension de 80 grammes.

OBS. 10. — Da... R.

Accouchement prématuré au terme de 7 mois et demi environ.

Ant. : père, 32 ans, bien portant. Mère, III geste : 2 acc. antérieurs normaux; 2 enfants bien portants.

Poids de l'enfant à la naissance : 2.100 grammes.

Allaitement maternel.

Dose quotidienne de folliculine : 80 U-R (16 gamma).

Remarques. — Faible chute de poids dans les deux premiers jours (moins de 100 grammes).

Dix jours de traitement : la courbe de poids se relève dès le troisième jour.

Le dixième jour : 2.460 gr.

A 1 mois : 3.215 gr.

A 2 mois : 4.770 gr.

Croissance ultérieure normale.

Obs. 67. — Br..., fille.

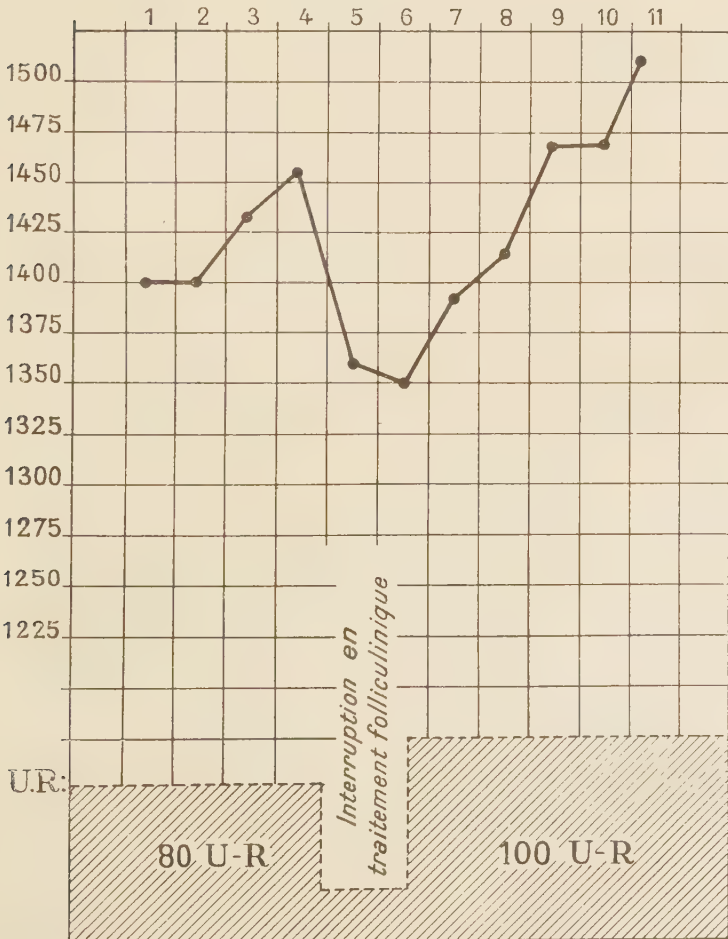


Fig. 4. — Obs. 67

Ant. : père, 21 ans, bien portant. Mère, VIII geste, acc. ant. normaux. BW négatif.

Poids à la naissance : 1.400 grammes.

Placenta : 350 gr.

Remarques. — La courbe de poids, stationnaire pendant 48 heures, s'élève jusqu'au quatrième jour; à ce moment, l'administration de folliculine a été interrompue involontairement : chute de 100 grammes.

Le traitement est repris au sixième jour et détermine une augmentation définitive.

Le dixième jour, la courbe atteint 1.475 grammes.

La croissance ultérieure de ce prématuré — malgré le faible poids présenté à la naissance, se poursuit normalement. Revu les mois suivants à la consultation des nourrissons, cet enfant ne différerait en rien de ses contemporains.

AVANT D'ENVISAGER DANS UNE VUE D'ENSEMBLE LES RÉSULTATS DE NOTRE EXPÉRIMENTATION, ON PEUT TIRER DES QUELQUES OBSERVATIONS QUI PRÉCÈDENT UN CERTAIN NOMBRE DE CONCLUSIONS PRATIQUES :

1° L'institution de la thérapeutique folliculinique doit être aussi précoce que possible : dès le premier jour de la vie.

2° Dans la grande majorité des cas, le premier effet constaté est un amortissement certain de la chute de poids dans les 48 premières heures : ce fait prend toute sa valeur si l'on considère que le prématuré est déjà très déficient à sa naissance de par son poids anormalement bas.

3° L'ascension ultérieure de la courbe de poids se montre plus régulière et plus tardive chez les enfants traités.

4° Dans trois cas, on a pu observer d'une manière très démonstrative que l'interruption du traitement coïncidait avec une perte de poids, lorsqu'elle avait lieu avant le dixième jour.

5° Jamais, avec les doses pratiquées par nous, il n'a été observé d'accidents ou d'incidents qui puissent être rapportés à l'hormone folliculaire.

6° Les doses que nous proposons — variant de 80 à 120 U-R — si elles suffisent dans la plupart des cas, n'ont qu'une valeur relative qui ne saurait être précisée que par des essais ultérieurs portant sur un plus grand nombre d'observations.

7° Le fractionnement de la dose semble avoir, dans la détermination des résultats, un rôle capital : il est naturellement subordonné aux conditions matérielles au milieu desquelles l'enfant se trouve placé à sa naissance, mais l'adoption de la voie buccale facilite grandement cette technique ; les conditions optimales sont réalisées par l'administration de la dose quotidienne à intervalles régulièrement espacés, qu'il est aisé de régler sur l'horaire des tétées.

QUELS ONT ÉTÉ LES RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES ENFANTS NÉS AVANT TERME, TRAITÉS PAR L'HORMONE FOLLICULAIRE CRISTALLISÉE ?

Avant d'indiquer les résultats de notre expérimentation, il nous paraît absolument indispensable de préciser les conditions dans lesquelles celle-ci a été effectuée.

Et, tout d'abord, comment faut-il comprendre le terme de prématuré ?

Cette définition est nécessaire pour délimiter le cadre de notre étude et permettre un examen comparatif correct.

Ranger dans le cadre de la prématurité, d'une façon globale, toutes les naissances avant-terme, semble

quelque peu outrancier. En effet, cette conception entraînerait une approximation fort insuffisante : les renseignements fournis par la mère sur la date de ses dernières règles sont souvent sujets à caution et il n'est pas rare — couramment — de relever dans l'évaluation de l'âge de la grossesse des erreurs de 15 jours à un mois !

Plus satisfaisante est la proposition suivante :

De terme d'accouchement prématuré correspond à l'expulsion du fœtus entre le 180^e jour — limite inférieure de viabilité — et le 250^e jour — c'est-à-dire environ le milieu du 9^e mois ; au delà de 8 mois 1/2, l'accouchement est dit « précoce ». (JEANNIN).

Cette notion sera utilement précisée par un examen obstétrical complet — et, par exemple, la hauteur du fond utérin — quoique non constante — sera un important élément d'appréciation. A cette conception — basée sur l'âge de la grossesse — nous croyons nécessaire d'ajouter une estimation reposant sur le poids du nouveau-né à la naissance : certes, là aussi, les chiffres ne doivent pas être interprétés avec une rigueur absolue ; mais lorsqu'ils coïncident avec les autres arguments en faveur de la prématurité, l'affirmation aura une valeur suffisante pour les besoins cliniques.

A ce titre, nous croyons utile de donner le tableau suivant :

Age de la grossesse	Poids de l'enfant	Taille de l'enfant
6 mois	1.041 gr.	0 m. 37
6 mois et demi	1.146 gr.	0 m. 37,5
7 mois	1.540 gr.	0 m. 41,3
7 mois et demi	1.881 gr.	0 m. 42,7
8 mois	2.213 gr.	0 m. 47
8 mois et 1 semaine	2.409 gr.	0 m. 48

(HAHN, Stat. de Baudelocque, 1900.)

Au cours de nos essais chez les prématurés, nous

n'avons retenu que les enfants dont le poids était compris entre les deux limites suivantes :

1.500 gr. et 2.800 gr.

Ce barrage nous a paru justifié par les raisons suivantes :

Au-dessus de 1.500 grammes, c'est-à-dire approximativement à moins de 7 mois, les essais thérapeutiques sont voués à un échec complet, dans la plupart des cas. La mortalité, quoique l'on fasse, est très proche de 99 % ! (BUDIN, BERGER). Au cours de ces dernières années, cependant, certains auteurs ont signalé des survies — à vrai dire extrêmement rares — chez des prématurés de 1.200, 1.000, voire même 600 grammes ! Ces observations, si elles peuvent présenter un intérêt documentaire, ne rentrent pas dans les faits de la pratique courante et, en tous cas, ne suffisent nullement à tirer des conclusions quant à l'efficacité d'une méthode thérapeutique quelconque.

A l'inverse, les prématurés dont le poids est supérieur à 2.800 gr., nous semblent difficilement admissibles dans la catégorie que nous étudions : en effet, l'écart est trop faible d'avec la normale et l'on sait combien il est fréquent d'observer des enfants nés à terme avec un poids nettement inférieur à 3.250 et 3.000 gr.

Par ailleurs, même né avant terme, un enfant de 2.800 gr. s'élève en général très facilement (toutes choses égales) et sans adjuvant particulier : c'est pourquoi, bien que le poids ne doive pas servir de base exclusive pour apprécier la vitalité des nouveau-nés (c'est le développement des organes qui, en règle, fait le pronostic), nous avons, un peu arbitrairement peut-être, limité notre expérimentation au cadre que nous venons d'énoncer.

Le prématuré, tel que nous l'entendons, se présente sous l'aspect d'un petit être chétif et grêle ; la peau, privée de pannicule adipeux, est mince, molle, de co-

loration rouge vif ; le derme, transparent, laisse voir les mailles du réseau circulatoire superficiel. L'absence de graisse donne à l'enfant une apparence anguleuse : la peau, plissée et ridée, recouvre les os saillants : le crâne est plus sphérique que chez l'enfant à terme. Les fontanelles sont larges, la suture frontale nettement perçue, la voûte crânienne facilement dépressible. Les cheveux, courts et rares, sont faiblement colorés. Parfois, l'on peut observer sur les pupilles, quelques vestiges de la membrane pupillaire ; le scrotum renferme tantôt un testicule, tantôt les deux, mais toujours à la partie supérieure des bourses, au voisinage de l'anneau inguinal.

A la naissance, ces enfants restent inertes, ne crient pas ; toutes les fonctions sont au ralenti, traduisant le développement incomplet des organes ; en effet, c'est là un des caractères essentiels de la prématurité, l'inachèvement anatomo-physiologique et l'établissement partiel des diverses fonctions font de ces nouveau-nés avant terme une proie facile, expliquant ainsi leur vitalité précaire et le pourcentage élevé de leur mortalité dans les premiers jours de la vie.

Le pronostic de la prématurité repose avant tout sur trois éléments :

a) La cause de la prématurité — qu'il importe de déceler et de traiter dès le premier jour.

b) Des soins — en particulier, lutte contre le refroidissement et surveillance de l'alimentation — dont il conviendra d'entourer l'enfant.

c) L'âge de la grossesse et le poids présenté à la naissance.

Nos essais se sont effectués durant l'année 1932 à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière (Service du Docteur DEVRAIGNE).

Nous devons remercier ici, en même temps que le Docteur DEVRAIGNE, qui a bien voulu nous guider dans notre expérimentation, le Docteur G. SAUPHAR, dont

l'expérience et les précieux conseils nous furent si utiles.

Nous avons appliqué le traitement folliculinique — selon la méthode dont les modalités ont été déjà indiquées — à 80 prématurés. L'observation de chacun d'eux a été suivie très régulièrement jour par jour, pendant dix jours au minimum. Dans la grande majorité des cas, il nous a été possible, grâce à un contrôle organisé à la Consultation des Nourrissons, annexé à la Maternité, de poursuivre nos recherches jusqu'aux 5^e et 6^e mois.

1° L'effet majeur du traitement folliculinique a été de déterminer une diminution indéniable de la mortalité des enfants prématurés.

Le résultat global est le suivant :

Sur les 80 cas traités, nous avons accusé 14 décès, soit un pourcentage de 17,5 %.

Cependant, à notre avis, ce taux est justiciable d'une révision. Chaque fois, il nous a été possible de pratiquer l'autopsie des enfants décédés : 5 d'entre eux présentaient des lésions manifestes de traumatisme obstétrical (avec, par exemple, hémorragies cérébro-méningée).

Le 6^e enfant — 1.520 grammes — avait des malformations incompatibles avec la vie.

Après cette correction indispensable, *le pourcentage se trouve ramené à 10 %.*

Pour évaluer avec certitude ce bénéfice, il est nécessaire de dissocier ce résultat et de voir la répartition des proportions, selon le poids et l'âge des nouveau-nés observés.

D'après ces éléments, 3 groupes peuvent être constitués :

Groupe I : 2500 à 2.800 gr. : 35 cas, 2 décès. — Mortalité : 5,7 %.

Groupe II : 2.000 à 2.500 gr. : 30 cas, 3 décès. — Mortalité : 10 %.

Groupe III : 1.500 à 2.000 gr. : 15 cas, 5 décès. — Mortalité : 33 %.

La valeur de ces résultats prend toute son amplitude si l'on compare les taux que nous avons obtenus chez les prématurés traités avec les statistiques antérieures de sujets non traités.

Au cours de cette comparaison, nous nous sommes attaché à nous placer dans des conditions identiques (âge, poids).

Mieux que tout exposé, le tableau suivant permettra de juger exactement l'avantage du traitement folliculinique.

TABLEAU COMPARATIF

Années	Auteurs	Nombre de cas	Groupe I	Groupe II	Groupe III
			2500 à 2800 gr.	2000 à 2500 gr.	1500 à 2000 gr.
1903	BUDIN	850	75 %	85 %	
1903	FRANÇOIS (La Charité)	250	10 %	27 %	50 %
1925	BERGER (Tarnier)			12 %	41,6 %
1928	KORTHAUER (Brème)	772		30 %	63 %
1928	STEINFORTH (Essen)	251	11 %	13 %	37,6 %
1932	Résultats personnels avec folliculine :				
	80 cas traités		5,7 %	10 %	33 %

MORTALITÉ GLOBALE

a) *Sans folliculine :*

BUDIN, 1903	40 %
FRANÇOIS, 1903	27,20 %
MAYGRIER, 1904 (Lariboisière)	21 %
STEINFORTH, 1928	31 %
Mortalité moyenne	29 %

b) *Avec folliculine :*

Mortalité moyenne	10 %
-----------------------------	------

N. B. — Les pourcentages indiquent les taux de mortalité.

La lecture du tableau précédent permet de tirer des conclusions fort intéressantes :

La mortalité — grâce au traitement folliculinique — est abaissée de 29 % (chiffre moyen des sujets non traités) à 10 %.

Rien ne saurait mieux faire ressortir l'intérêt de cette constatation que les paroles déjà anciennes de MAYGRIER :

« Quelque grands que soient les progrès de la Puériculture, il y aura toujours des enfants nés avant terme ; en admettant que l'on arrive à réduire au minimum le nombre des accouchements prématurés dus à une tare quelconque des parents, il faudra toujours compter avec les accouchements prématurés accidentels — sans parler de ceux dont la provocation artificielle est formellement indiquée. Les prématurés ne seront jamais une quantité négligeable. »

Pour appuyer l'importance de cette dernière assertion, il nous suffira de donner deux chiffres :

Une statistique — établie sur plusieurs années à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière — accuse un pourcentage de 17,5 de prématurés. Les observations du Professeur PINARD concordent de très près avec le taux précédent, indiquant une proportion de 16 %.

A propos de l'utilisation de la folliculine chez les prématurés, une remarque s'impose :

Il n'est pas rare — au cours de l'examen soigneux qui doit être pratiqué dans de tels cas vis-à-vis de l'enfant et des procréateurs — de constater la lésion ou la tare responsable de la prématurité ; il est évident que l'administration de l'hormone ne dispense nullement d'instituer une thérapeutique destinée à combattre l'élément pathologique en cause.

RÉSULTATS COMPARATIFS

Noms des auteurs	Nombre de cas traités	Pourcentage de la Mortalité
MARTIN	16	1 %
MUGEL	42	7 %
PETRI	17	17 %
W. SCHILLER	68	31 %
Résultats personnels	80	10 %

La mise en œuvre de la médication appropriée prend alors une place primordiale et indispensable, l'hormone n'agissant qu'à titre d'adjuvant.

II° La thérapeutique folliculinique semble agir sur le développement ultérieur du prématuré — du moins pendant les premiers mois de la vie.

Grâce à l'organisation du service de la Consultation des Nourrissons, les enfants traités pendant leur séjour à la Maternité — en moyenne 12 à 15 jours — ont pu être observés au cours des 5 à 6 premiers mois : 83 % des prématurés traités ont pu être retrouvés ; la courbe de poids — malgré l'écart accentué présenté à la naissance — a continué l'ascension amorcée par la folliculine et s'est très rapidement normalisée. Après un décalage de deux à trois mois, de tels enfants ne présentaient aucun caractère susceptible de les différencier d'enfants normaux, nés à terme.

De tels faits viennent renforcer encore les indications de la thérapeutique instituée dans les premiers jours de la vie : il ne s'agit pas d'un résultat partiel, plus ou moins temporaire, et la survie de ces enfants — autrefois considérée comme problématique, doit maintenant être une règle presque absolue.

A ce propos, il nous semble nécessaire de nous élever contre l'opinion de certains auteurs qui, comme O. KORTHAUER, pensent que « les enfants qui ont sur-

vécu montrent un retard important dans leur développement physique — au point de vue taille, poids, marche — ainsi que, plus tard, au point de vue intellectuel ».

A l'heure actuelle, une telle opinion n'est plus de mise et doit céder le pas à une technique dont le résultat se montre — d'ores et déjà — des plus encourageants.

La prématurité est certes une des indications majeures de l'administration thérapeutique de l'hormone folliculaire.

Nous ne saurions cependant terminer cette étude sans citer deux applications qui, bien que restreintes, ne sont pas négligeables :

a) La folliculine peut et même doit être utilisée chez un nouveau-né à terme lorsque le poids de naissance est inférieur à la normale.

b) Dans les grossesses gemellaires, il n'est pas rare d'observer que l'un des enfants, sinon les deux, présente un poids subnormal : c'est là une indication de la cure folliculinique, cette précaution ne pouvant qu'assurer un développement meilleur.

Conclusions

1. — L'adoption d'un système international en vue de la standardisation des hormones sexuelles femelles facilite les recherches scientifiques et autorise des essais thérapeutiques concluants.

II. — L'utilisation de l'hormone folliculaire cristallisée, en vue de favoriser la croissance des nouveau-nés avant terme, présente un intérêt indéniable.

III. — Son emploi paraît soumis aux principes suivants :

a) La folliculine doit être administrée très précocement, dès le premier jour de la vie.

b) La dose initiale optima est de 80 unités-rat (16 millièmes de milligrammes ou 16 gamma), quel que soit le poids de l'enfant à la naissance.

c) La quantité d'hormone nécessaire par la suite n'est pas fonction du poids de l'enfant, mais des variations journalières de la courbe.

d) Le fractionnement de la dose augmente considérablement l'activité du produit utilisé : on peut effectuer l'administration, par exemple, un quart d'heure avant chaque tétée.

e) Le traitement doit être continué, avec les modifications que peut dicter l'examen quotidien de l'enfant, sans interruption, pendant 12 jours au minimum, et ne sera cessé que lorsque le poids de la naissance aura été atteint.

f) L'emploi de doses élevées ne détermine ni accidents ni même incidents.

IV. — La folliculine, chez les enfants nés avant-terme, semble agir par l'apport artificiel d'une hormone dont l'organisme a été privé prématurément.

V. — L'administration de la folliculine aux prématurés permet d'abaisser leur mortalité à la Maternité de Lariboisière : 29 %, taux antérieur, à 10 %, taux des enfants traités.

VI. — Cette « thérapeutique hormonale de substitution » peut être appliquée avec succès aux enfants nés à terme et aux jumeaux dont le poids de naissance se trouverait être inférieur à la normale.

On verra, très souvent, la courbe de poids remonter sous l'influence de la folliculine, sans l'adjonction d'aucune autre médication ; c'est une tentative que sa complète innocuité permet de tenter dans un grand nombre de cas.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de la Thèse,
COUVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer,

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- R. COURRIER. — Rapport à la Société de Biologie, mai 1931. *Presse Médicale*, 18 nov. 1931.
- W. SCHILLER. — *Archives Gyn.*, 147, 6, 172 (1931).
- E. MARTIN. — *Monatschr. f. Gebur. u. Gyn.*, 82, 66-69, 1929.
- G. MUGEL. — *Monatschr. u. Gyn.*, 88, 79-85, 1931.
- A. REICHE. — *Ztschr. f. Kinderh.*, 49, 202-204, 1930).
- ZONDEK. — Les hormones de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse. Berlin, 1931.
- FRANK et SINGER. — *Revue mensuelle de Médecine infantile*, 30, 1928.
- TEMESVARY. — *Revue de Gynécologie*, 55, 1931.
- LÆWE, LANGE, FAURE. — *Revue hebdomadaire de Méd. All.*, 1926.
- *Revue hebdomadaire de Méd. All.*, IV, 2230, 1929.
- ASHEIM. — *Arch. Gyn.*, 132.
- A. GIRARD. — Adoption d'un système international pour la « standardisation des préparations de folliculine. *Journ. de Ph. et de Ch.*, févr. 1933.
- Les hormones sexuelles. *Conférence au Collège de France*, 17 janv. 1933.
- L. DEVRAIGNE et G. SAUPHAR. — L'hormone folliculaire cristallisée en thérapeutique. *Revue Médicale Française*, oct. 1932.
- ALLEN et DOISY. — *Journ. of the Am. Med. Ass.*, t. 81, 1923.
- MARRIAN. — *Journ. of Phys.*, t. 67, p. 389, 1929.
- KAHNT et DOISY. — *Endocrinology*, t. 12, p. 760, 1928.
- COUVELAIRE. — La mortalité des enfants du premier âge. *Revue d'Hygiène*, 1921, p. 31.
- BUDIN. — La mortalité infantile de 0 à 1 ans. *L'Obstétrique*, 1903, p. 1.

- BOUBE. — Mortalité infantile dans les 10 premiers jours.
Thèse Paris, 1908-909.
- OS. KORTHAUER. — *Zeist. f. Gebur. u. Gyn.* XCIV, 104-123, 1928.
- Théo. STEINFORH. — *Zeist. f. Gebur. u. Gyn.*, XCVI, 123-150, 1928.
- FRANÇOIS. — *Thèse Paris*, 1903-1904.
- BERGER. — *Thèse Paris*, 1930.
- AUDEBERT. — *Arch. méd. de Toulouse*, 1900.
- GOURCON. — *Thèse Paris*, 1929.
- DETAILLE. — *Thèse Paris*, 1913-1914.
- LEAGUE of NATIONS. — Report of the permanent commission of Biologic Standardisation. Genève, 1931.
- LAQUEUR et DE JONGH. — *Journ. Pharm. Exp. théér.*, t. I, p. 1, 1929.
- BUTENANDT. — *Ztschr. Phys. Chem.*, t. 199, p. 253, 1931.
- DODDS. — *Proceed. Royal Soc. Medecine*, févr. 1932, p. 568.
- MARRIAN. — *The Lancet*, 23 janv. 1932, p. 188.
- MARRIAN et PARKES. — *Journ. Physio.*, t. 69, p. 372, 1930.
- GIRARD, SANDULESCO, FRIDENSON. — *C. R.*, t. 194, p. 909 p. 819, 1923.
- SCHRÖDER. — *Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes*, *Hand. Gyn.*, Munich, 1928.
- COWARD et BURN. — *Journ. Physiol.*, t. 63, p. 270, 1927.
- A. RIVOIRE. — *Presse Médicale*, 22 avril 1931.
- R. COURRIER. — *Proceed. of the second Intern. Congr. for Sex Research*, Londres, 1931, p. 357.
- SCHÖELLER, DOHRN et HOLHWEG. — *Archives viennoises de Médecine interne*, 21, 1931.
- VON EULER B. et H. — *Revue hebdomadaire Clinique*, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	11
Historique	15
Etude clinique	27
Technique	33
Administration	33
Posologie	34
Dose initiale	34
Conduite du traitement	34
Quatorze observations	37
Conclusions	59
Bibliographie	61

